

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-269202

(43)Date of publication of application : 05.10.1999

(51)Int.Cl.

C08B 30/00

A61K 47/36

// A23G 1/00

A23L 1/09

(21)Application number : 11-025270

(71)Applicant :

CERESTAR HOLDING BV

(22)Date of filing : 02.02.1999

(72)Inventor :

MICHAUD JACQUES LOIC MARIE  
PROVOOST DIRK REIMOND  
VAN BOGAERT ELSIE

(30)Priority

Priority number : 98 9802201 Priority date : 03.02.1998 Priority country : GB

(54) FREE-FLOWABLE, DIRECTLY COMPRESSIBLE STARCH AS BINDER, DISINTEGRATOR AND EXTENDER FOR COMPRESSION TABLET AND HARD GELATIN CAPSULE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To improve free-flowability and compression characteristics by heating a water slurry of starch at a gelation temperature or lower to partially swell starch granules, cooling and spray drying.

SOLUTION: A water slurry of starch is heated at a gelation temperature of the starch of  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ , preferably  $\pm 3^{\circ}\text{C}$  and more preferably  $\pm 1^{\circ}\text{C}$  for 30 seconds to 10 minutes, partially swollen without disintegrating starch granules, cooled to a temperature  $5-15^{\circ}\text{C}$  lower, preferably  $6-7^{\circ}\text{C}$  lower than the heating temperature to prevent swelling of the starch granules. Then the starch slurry is spray dried and the water content is controlled to 3-15 wt.%, preferably 5-10 wt.% to obtain a starch powder comprising partially swollen starch granules having a ratio of non-swelling birefringent granules to swelling non-birefringent granules of 1:5-5:1, an average particle diameter of 50  $\mu\text{m}$  or more, preferably 50-500  $\mu\text{m}$  and a certain smoothness of at least 50% being 50  $\mu\text{m}$ , preferably 70  $\mu\text{m}$ .

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>  
 C 0 8 B 30/00  
 A 6 1 K 47/36  
 // A 2 3 G 1/00  
 A 2 3 L 1/09

識別記号

F I  
 C 0 8 B 30/00  
 A 6 1 K 47/36  
 A 2 3 G 1/00  
 A 2 3 L 1/09

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平11-25270

(22) 出願日 平成11年(1999)2月2日

(31) 優先権主張番号 9 8 0 2 2 0 1 : 5

(32) 優先日 1998年2月3日

(33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 391027387

セレストール・ホルディング・ベー・フア  
 ウ  
 CERESTAR HOLDING BE  
 SLOTEN VENNOOTSHAP  
 オランダ国、ザース・ヴァン・ゲント、ニ  
 イフエルハイツトラート、1

(72) 発明者 ジャック・ロイック・マリー・ミチャウド  
 ベルギー国、1160 プリュッセル、リュ・  
 デ・カナリ、36

(74) 代理人 弁理士 江崎 光史 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 圧縮錠剤及び硬ゼラチンカプセル用結合剤、崩壊剤及び増量剤としての、自由に流動する直接圧縮でんぶん

(57) 【要約】

【課題】 圧縮錠剤及び硬ゼラチンカプセル用結合剤、崩壊剤及び増量剤としての、自由に流動する直接圧縮でんぶん

【解決手段】 直接圧縮でんぶんは、優れた圧縮特徴及び極めて良好な崩壊性質を共に示す、著しく自由に流動する白色粉末から成る。このでんぶんは、比較的低い圧縮力で極めて硬い白色錠剤を生じる直接圧縮法で結合剤として特に使用される。上記でんぶんの圧縮から生じる錠剤は、極めて高速で水性媒体中で崩壊し、そしてこの錠剤は更に低い脆砕形態を示す。またこの自由に流動するでんぶんは、硬ゼラチンカプセルの充填に増量剤及び結合剤として使用する場合、特に成分が前圧縮によって充填されるカプセルに対して有利である。このでんぶんは複屈折又は非複屈折のどちらかであってよい、一定のかつなめらかな部分的に膨潤された粒によって特徴づけられる。これは部分的に蒸煮されたでんぶんによって製造することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 自由に流動する、直接圧縮処理されたでんぷん粉末に於て、この粉末は一定のかつなめらかな、部分的に膨潤されたでんぷん粒から成り、この際非膨潤性複屈折粒と膨潤性非複屈折粒の比は、1:5~5:1の範囲にあり、そしてこの粉末は50 $\mu\text{m}$ より大きい平均粒子サイズ及び3~15重量%の水分含有率を有することを特徴とする、上記でんぷん粉末。

【請求項2】 非膨潤性複屈折粒と部分的に膨潤された非複屈折粒の比が1:2~2:1の範囲である、請求項1記載の自由に流動する、圧縮処理されたでんぷん粉末。

【請求項3】 非膨潤性複屈折粒と部分的に膨潤された非複屈折粒の比が、約1:1である、請求項2記載の自由に流動する、圧縮処理されたでんぷん粉末。

【請求項4】 粒子の少なくとも50%が50 $\mu\text{m}$ 以上、好ましくは75 $\mu\text{m}$ 以上の粒子サイズを有する、請求項1ないし3のいずれかに記載の自由に流動する、圧縮処理されたでんぷん粉末。

【請求項5】 圧縮力10kN下に錠剤に圧縮する場合、少なくとも1N/mm<sup>2</sup>、好ましくは少なくとも2N/mm<sup>2</sup>の引張強さを有する錠剤を生じる、請求項1ないし4のいずれかに記載の自由に流動する、圧縮処理されたでんぷん粉末。

【請求項6】 工程1) 水中ででんぷんスラリーを製造し、工程2) このスラリーをでんぷんの糊化温度よりも実質上高い温度に加熱し、でんぷん粒の崩壊を引き起こすことなくでんぷん粒の部分的膨潤を生じさせ、工程3) でんぷんスラリーを冷却して、でんぷん粒の更なる膨潤を防止し、工程4) 冷却されたスラリーを噴霧乾燥して、水分含有率3~15重量%を有する、自由に流動するでんぷん粉末を生じさせることを特徴とする、自由に流動する圧縮可能なでんぷん粉末の製造方法。

【請求項7】 でんぷんの糊化温度の5 $^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは3 $^{\circ}\text{C}$ 、更に好ましくは1 $^{\circ}\text{C}$ である温度に、スラリーを加熱する、請求項6記載の方法。

【請求項8】 加熱工程の後にでんぷんスラリーを、加熱工程に使用される温度よりも5~15 $^{\circ}\text{C}$ 低い温度である温度に冷却する、請求項6又は7記載の方法。

【請求項9】 少なくとも1種の有効物質、及び結合剤又は増量剤として請求項1ないし5のいずれかに記載の自由に流動する、直接圧縮処理でんぷん粉末を含有する錠剤又は他の単位投与形を形成するための調合物。

【請求項10】 有効物質が薬学的に有効な物質、菓子製品も含めて食品、香料又は甘味料、洗剤、酵素及び他のたん白質、染料、肥料及び除草剤より成る群から選ばれる、請求項9記載の調合物。

【請求項11】 少なくとも1種の有効物質及び結合剤又は増量剤として加工されたでんぷんを含有する乾式圧縮された錠剤に於て、この処理されたでんぷんは、一定

のかつなめらかな、部分的に膨潤されたでんぷん粒から成り、この際非膨潤性複屈折粒と膨潤性非複屈折粒の比は、1:5~5:1の範囲にあり、そしてこの粉末は50 $\mu\text{m}$ より大きい平均粒子サイズ及び3~15重量%の水分含有率を有し、この錠剤は、圧縮力15kN以下で成形された場合、2N/mm<sup>2</sup>よりも大きい、好ましくは3N/mm<sup>2</sup>より大きい引張強さ及び37 $^{\circ}\text{C}$ で6分より短い水中崩壊時間及び1%より小さい脆砕性を有することを特徴とする、上記乾式圧縮された錠剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、錠剤又はカプセル中で結合剤として及び崩壊剤としての使用に適する、自由に流動する、圧縮処理されたでんぷん粉末及びこれを製造する方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】錠剤及びカプセルは、ほとんどの医薬調合物に対して最もしばしば適用される投与形として挙げられる。このことは、この投薬形が薬剤の有効成分に対して良好な精度の投薬量を可能にするという事実によって説明することができる。更に、液体はこの薬剤を製造する方法に通常含まれないので、取扱い及び包装はかなり容易である。重要な問題は、この薬剤の保存及び安定性は、通常他の製剤よりも良好であることである。

【0003】同一の議論によっても他の使用領域、たとえば菓子製品を含めて食品、香料又は甘味料、洗剤、染料又は植物衛生製品として錠剤がしばしば使用される理由が説明される。

【0004】錠剤は、3の主要処理方法、すなわち湿式顆粒、乾式顆粒及び直接圧縮を用いて製造することができる。

【0005】湿式顆粒法に於て、成分を一般に混合し、湿潤結合剤を用いて顆粒化し、次いで湿式顆粒をふるい分けし、乾燥し、場合により錠剤に圧縮する前に粉砕する。

【0006】乾式顆粒法に於て、粉末化された成分をぎゅーと詰める（これは前圧縮とも呼ばれる）前に一般に混合し、硬いスラッグを生じさせ、これを次いで粉砕し、他の成分の添加及び最終圧縮前にふるい分けする。

【0007】直接圧縮法は現在、最も簡単でかつ最も経済的錠剤製造方法であると考えられている。この方法は、たった2つの工程、すなわちすべての成分の混合及びこの混合物の圧縮しが必要としない。

【0008】硬ゼラチンカプセルは、通常2つの可能な方法に従ってその成分が充填される。この成分そのものの流動性によってカプセル中に注入される際に1つの方法は重力を利用する。もう1つの方法は、カプセル中に充填される前に目盛りのあるパンチの内部で成分が圧縮されることによる部分圧縮を含む。

【0009】錠剤又はカプセルの1つの成分は、賦形剤

か、有効成分のどちらかであると通常定義される。有効成分は一般に薬学的、化学的又は栄養効果を引き起すものであり、これはその作用効果を正確な割合で提供するのに必要である。ぎりぎりの限界までしか存在しない。賦形剤は、化学的かつ薬学的に不活性な成分であって、投薬形の製造を容易にするか又は有効成分の避離を適合させる。

【0010】直接圧縮をする場合、賦形剤は多くの性質を満足させなければならない。これは高い流動性を有しなければならない。これは高い圧縮性及び良好な圧力-硬度特徴を有しなければならない。これは有効成分のすべての種類に対して相容さなければならない。その生物学的有用性を損なってはならない。またこれは老化、湿気及び熱に安定でなければならない。これは無色でかつ味があってはならない。そして最後に、これは好ましい口あたりを有していなければならない。

【0011】賦形剤は、たとえば結合剤、崩壊剤、増量剤（又は希釈剤）、滑り剤（glidants）、滑沢剤及び場合により風味剤、甘味料及び染料として配合される間その作用に従って特徴づけられる。

【0012】滑沢剤は、打錠装置のダイス型から又はカプセル中に入れる成分を圧縮するのに使用されるパンチから圧縮錠剤の排出を改良させる。

【0013】滑り剤を粉末流動性を改良するために加える。これは一般にすべての成分の混合を助け、圧縮前にダイスを均一にかつ規則正しく満たすために使用される。

【0014】増量剤は、不活性成分であり、最終配合物中に有効成分の濃度を減少させるために充填剤としてときどき使用される。増量剤の作用は、時には結合剤によってもたらされる。

【0015】崩壊剤は、錠剤を液状環境に置き、有効成分を避離する場合、錠剤崩壊を助けるために配合物に加えてよい。崩壊性質は、主として、液体、たとえば水又は胃液の存在下で膨潤する崩壊能力に基づいている。この膨潤は、錠剤構造の持続性を崩壊し、種々の成分を溶液中に又は懸濁液に入れることができる。一般に使用される崩壊剤としては、天然でんぷん、化工でんぷん、変性セルロース、微結晶セルロース又はアルギネートが挙げられる。

【0016】結合剤は、投薬形の構造を一緒に保つために使用される。これは十分な圧縮力が適用された後に、他のすべての成分と一緒に結合する性質を有し、そしてこれが錠剤の保全をもたらす。通常使用される圧縮結合剤としては、前糊化でんぷん、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶セルロース、ショ糖、乳糖、デキストロース、ソルビトール又はマンニトールが挙げられる。

【0017】でんぷんは、時には結合剤として、別の場合にはこれが天然であるか、化学的に化工されている

か、物理的に化工されているかによって崩壊剤として作用することが知られている。

【0018】天然粒状でんぷん及び、狭義には、蒸煮されたでんぷん（以下これを前糊化でんぷんと呼ぶ）は、直接圧縮に使用される場合、ある程度限定された結合容積を示すことができる。蒸煮されたでんぷんは、これが結合剤として申し分のない場合でも、崩壊の点で十分ではない。このでんぷんは実際に分散せず、錠剤中への水の浸透を妨げる傾向を示し、錠剤表面上に粘着膜を形成することによって錠剤の崩壊を防止する。

【0019】ヨーロッパ特許公開第0402186号公報には、でんぷんペースト1〜20%と天然でんぷん99〜80%を混合することによって得られた直接圧縮でんぷん混合物が記載されている。このでんぷんペーストは、でんぷん粒の崩壊を生じる85℃で天然でんぷんを処理することによって得られる。

【0020】直接圧縮による錠剤の製造で結合剤及び（又は）崩壊剤として及び硬ゼラチンカプセル中に供給される配合物用増量剤として使用される、部分的に冷水膨潤しうるでんぷんは、米国特許第3,622,677号及び第4,072,535号明細書中に記載されている。実質的に、記載された原料は、熱エネルギーをできる限り供給しながら非糊化粒状でんぷんを、スチールローラー間で物理的圧縮することによって得られた前糊化でんぷん粉末である。圧縮でんぷんは、鮮明な複屈折粒及び非複屈折粒並びに9〜16%水分含有率に乾燥された粒及びフラグメントのいくつかの凝集体の存在を示す。圧縮後、でんぷんを粉砕し、ふるい分けし、自由に流動する粉末を生じる。上記でんぷん粉末は、直接圧縮で限られた結合容量及びわずかな崩壊性質を示す。この様な賦形剤を用いて有効成分を含む配合物は、たとえばN-アセチル-p-アミノフェノールに関してヨーロッパ特許公開第0,130,683号公報中に記載されている。

【0021】他の冷水膨潤しうる、物理的に化工されたでんぷんは、崩壊剤として有用であるが、極めて僅かな結合性質を有すると記載されている（米国特許第4,383,111号明細書参照）。この場合、粒状でんぷんは、水及びおそらく有機溶剤の存在下にその糊化温度よりも10℃まで高い温度で蒸発される。次いでこのようにして得られたでんぷんを、乾燥して、非複屈折粒を生じる。冷水膨潤しうるでんぷんを含有する混合物は、食品適用に、すなわち米国特許第3,956,515号明細書中に肉片の衣用地の製造に適用されると記載されている。

【0022】でんぷんの化学的化工も研究されている。架橋された、前糊化でんぷん、たとえばでんぷんリン酸エステル、でんぷんアジピン酸エステル、でんぷん硫酸エステル、でんぷんグリコール酸エステル又はカルボキシメチルでんぷんは、これらが僅かな結合能力を示すけ

れども崩壊剤として有用である(米国特許第3,034,911号及び第4,369,308号明細書参照)。

【0023】酸及び加水分解されたでんぷんは結合剤として有用であると報告されている(米国特許第4,551,177号明細書)。この圧縮でんぷんは、でんぷんの糊化温度以下の温度で酸及び(又は)α-アミラーゼ酵素で粒状でんぷんを処理して製造される。この処理されたでんぷんは、崩壊された表面を有する、変化されかつ弱められた粒を示す。このでんぷんは錠剤用結合剤として並びにカプセル充填用結合剤及び増量剤として有用であり、適当な崩壊性質を示すといわれている。

【0024】デキストリン化でんぷん(米国特許第4,384,005号明細書参照)及びでんぷんフラクション、たとえば非粒状アミロース(米国特許第3,490,742号明細書参照)は、限定された結合剤及び(又は)崩壊性質を有するとも記載されている。これはその製造に必要とされる高価な処理のゆえにあまり重要でない。

【0025】自由に流動する直接圧縮でんぷん粉末にとって優れた圧縮特徴も、極めて良好な崩壊性質も示すことが必要であり、このでんぷん粉末が化学的に化工されることも、化学的又は酵素的に処理されることもなく、そして有機溶剤を使用することがないことが明らかである。

【0026】

【発明が解決しようとする課題】本発明によれば、下記のように特徴づけられる、自由に流動する、直接圧縮加工処理されたでんぷん粉末が提供される。このでんぷん粉末は一定のかつなめらかな部分的に膨潤されたでんぷん粒から成り、この際非膨潤性複屈折粒と膨潤された非複屈折粒の比は1:5〜5:1の範囲にあり、そしてこの粉末は50μmより大きい平均粒子サイズ及び3〜15重量%の水分含有率を有する。本発明により加工処理されたでんぷん粉末は、直接圧縮法で結合剤としての使用に適し、比較的低い圧縮力で極めて硬い錠剤を生じ、並びにカプセル投薬形の製造で結合剤及び(又は)増量剤としての使用に適する。上記でんぷんの圧縮によって生じる錠剤は、高速で水性媒体中で崩壊し、更に低い脆片形態を示す。

【0027】

【課題を解決するための手段】本発明のでんぷん粉末は、一定のかつなめらかな複屈折又は非複屈折の、部分的に膨潤された粒によって特徴づけられる。非膨潤性複屈折粒と部分的に膨潤された非複屈折粒の比は、1:5〜5:1、好ましくは1:2〜2:1を変化してよく、一般に約1:1が好ましい。これは偏光顕微鏡によって認められる。自由に流動する直接圧縮でんぷん粉末の粒子サイズは、原料でんぷんのサイズよりも著しく大きく、50μmより大きい、一般に50〜500μm

(トウモロコシでんぷんの場合約95μm)の平均値を有する。粒子サイズを増加し、粉末の流動性を適合させるために、粒の更なるアグロメレーションも可能である。

【0028】本発明によれば、次の工程から成る、自由に流動する圧縮でんぷん粉末を製造する方法が提供される。その方法は、工程1)水中ででんぷんスラリーを製造し、工程2)このスラリーをでんぷんの糊化温度よりも実質上高くない温度に加熱し、でんぷん粒の崩壊を引き起こさずでんぷん粒の部分的膨潤を生じさせ、工程3)でんぷんスラリーを冷却して、でんぷん粒の更なる膨潤を防止し、工程4)冷却されたスラリーを噴霧乾燥して、水分含有率3〜15重量%を有する、自由に流動するでんぷん粉末を生じることを特徴とする。

【0029】適する自由に流動する直接圧縮でんぷん粉末は、乾燥物質ベースに対して算出された10〜40%の濃度でスラリーを生じるために、脱塩水中にでんぷんベース粉末を希釈することによって又は植物を含有するすべての適切なでんぷんに適用される方法から得られたでんぷんスラリー(20%濃度のスラリーが好ましく、これは生成物の加工性と処理の経済的可能性を考慮したうえで不都合のないものである。)を使用して得ることができる。

【0030】次いで、崩壊し、水中に溶解することなくでんぷん粒が膨潤を開始するように、でんぷんスラリーを使用されるでんぷんの糊化温度の近くの温度で加熱する。この温度は、植物の由来に依存する。他の由来から得られるでんぷんは、異なる加熱温度を要求するが、トウモロコシでんぷんに対しては一般に約62℃である。使用されるでんぷんの糊化温度よりも5℃以上高い温度に加熱されたでんぷんスラリーが、本発明による水性媒体中で次の処理ができない粘性ペーストを生じることを見出した。したがって使用されるでんぷんの糊化温度の±5℃の範囲内で温度の比較的厳しい調節が重要である。でんぷんスラリーが加熱される温度、使用されるでんぷんの糊化温度の±3℃、更に好ましくは±1℃の範囲内に調節する。温度は使用されるでんぷんの種類に依存する。その目的は常に部分的に複屈折及び部分的に非複屈折であるでんぷんを得ることである。加熱装置中に滞留する時間は、30秒〜10分の間を変化することができ、一般に約1分である。加熱装置はいかなる熱交換器であってよいが、直接蒸気注入加熱器(direct steam injection heater)が好ましい。というのはこれは温度と滞留時間のより良好な調節を可能にするからである。加熱後、生成物を安定化し、でんぷん粒の更なる膨潤又は破裂を防止するために、部分的に膨潤されたでんぷんスラリーを、一般に加熱温度よりも5〜15℃低い温度に冷却する。この温度は6〜7℃下げた方が好ましい。次いで安定化されたスラリーをノズル又はタービンを備えた噴霧乾燥塔を用いて噴霧乾燥する。入口及

び出口温度を、最終の自由に流動する直接圧縮でんぶん粉末が、この自由に流動する直接圧縮でんぶんの使用目的に於ける医薬投薬形態に応じて水分含有率3〜15%、好ましくは5〜10%を有するように調節する。

【0031】本発明の自由に流動する直接圧縮でんぶん粉末は、すべてのでんぶん含有植物源から由来することができる。これはトウモロコシ（通常のトウモロコシ又はハイブリッド、たとえばホワイトメイズ、ワキシメイズ及び高アミロース含有トウモロコシ）、小麦、ジャガイモ、米、モロコシ、タピオカ、キャッサバ及び他の類似のでんぶん含有植物を包含する。ホワイトメイズ及び高アミロースでんぶんが下記例に示すように最終生成物のより良好な特徴のために好ましい。

【0032】本発明の自由に流動する直接圧縮でんぶん粉末は、直接圧縮、湿式顆粒又は乾式顆粒によって製造される錠剤に対する結合剤及び（又は）崩壊剤として有用である。これはまたカプセルを充填する加工処理で結合剤及び増量剤として有用である。

【0033】本発明の他の実施態様は、直接圧縮又は、狭義には、乾式又は湿式顆粒のどちらかによって製造されるカプセル及び錠剤—配合物のための調合物——これは少なくとも1種の有効物質と共に、自由に流動する直接圧縮でんぶん粉末として呼ばれる上記でんぶん粉末を含有する——から成る。

【0034】本発明中に示した自由に流動する圧縮加工処理でんぶんを、錠剤又はカプセル形で通常供給されるすべての医薬の調製に使用することができる。これはたとえば鎮痛薬、下剤薬、抗炎症剤、ビタミン、抗生物質、ホルモン、ステロイド、トランキライザー又は鎮痛薬を包含する。錠剤中に含有される他の有効物質を、本発明で示した自由に流動する圧縮加工されたでんぶんと共に配合することもできる。これは、たとえば菓子製品を含む食品、香料又は甘味料、洗剤、染料、肥料又は除草剤への適用を導く。

【0035】本発明の自由に流動する直接圧縮でんぶん粉末を結合剤及び崩壊剤として用いて得られた錠剤は、これらが比較的低い圧縮力で極めて高い硬度を示し、一方でこれが高速で水性媒中で崩壊することでも、更に低い脆砕形態を示すという事実によって特徴づけられる。本発明の自由に流動する直接圧縮でんぶん粉末は、単独で又は有用な割合で他の結合剤及び（又は）崩壊剤との混合物（conjunction）の形で使用することができる。本発明の自由に流動する直接圧縮でんぶん粉末の有用な投薬量は、有効成分及び他の賦形剤に依存して変化し、2〜95%を含有することができる。

【0036】加工処理の間、でんぶんに適用される処理\*

表 1

でんぶん	1-10	10-25	25-50	50-75	75-100	100-125	125-150	150-200
	μm	μm	μm	μm	μm	μm	μm	μm
天然 (%)	12.5	80.1	6.5	0.7	0.2	0	0	0

\*の特徴を理解するのを助けるために、図面によって説明する。

【0037】図1に、61℃で処理された部分的に膨潤されたホワイトメイズでんぶんを（偏光光学顕微鏡によって）示す。これから大部分の非膨潤性複屈折粒と大部分の膨潤性非複屈折粒の存在が分る。

【0038】図2に、62℃で処理された部分的に膨潤されたホワイトメイズでんぶんを（偏光光学顕微鏡によって）示す。これからほぼ同一数の非膨潤性複屈折粒と膨潤性非複屈折粒の存在が分る。

【0039】図3に、63℃で処理された部分的に膨潤されたホワイトメイズでんぶんを（偏光光学顕微鏡によって）示す。これから小部分の非膨潤性複屈折粒と大部分の膨潤性非複屈折粒の存在が分る。

【0040】図4に、走査電子顕微鏡によって天然のホワイトメイズでんぶん粒を示す。

【0041】図5に、走査電子顕微鏡によって例1中に例示される本発明のホワイトメイズでんぶん粒を主体とする、自由に流動する直接圧縮でんぶんを示す。大きくかつなめらかな粒が容易に認められる。

【実施例】以下に、本発明を例によって更に詳細に説明する。

【例1】この例中に、粒状ホワイトメイズでんぶんハイブリッドを主体とする、自由に流動する、直接圧縮でんぶん粉末の製造を記載する。粒状ホワイトメイズでんぶん粉末を、乾燥物質に対して算出された濃度20%でスラリーを形成するために、脱塩水中で希釈し、水に対して相対密度1.085を有するスラリーを生じさせる。次いででんぶんスラリーを、わずかに±1℃の変化を有する62℃の温度で直接蒸気注入熱交換器中で加熱する。温度が64℃に達した場合、粘性ペーストが得られ、これは更に加工できなかった。この様なペーストの顕微鏡検査は、複屈折粒の不在を示す。加熱時間を1分間保つ。次いで5%の膨潤されたでんぶんスラリーを、冷水によって55〜57℃の温度に冷却する。冷却された部分的に膨潤されたでんぶんスラリーの乾燥を、最大速度13,000r/d/分で回転するタービンを備えた Alfa-Laval 噴霧乾燥塔を用いて実施し、2.7〜3.1m<sup>3</sup>/hで供給する。約91%の最終乾燥物質を有する生成物を得るために、入口温度を252℃に定め、出口温度を約81℃に定める。上述の様に得られた著しく自由に流動する白色粉末は、表1に示すように、最初の粒状白色トウモロコシでんぶんの平均粒子サイズが20μmであるのに比べて95μmを示す。

【0042】



11							
でんぶん 1500 <sup>TM</sup>	0.2	0.5	1	1.3	1.5	1.6	
(Colorcon) <sup>***</sup>							

- \* 例1に示したように製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん  
 \*\* 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん

\*\*\* Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん1500<sup>TM</sup> スタンダード

表3から、例1に示した処理によって製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶんの直接圧縮によって得られた錠剤の硬度——これは引張強さ測定によって直ちに示される——、及びより大きい力でさえも、例2に示した処理によって製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶんの直接圧縮によって得られた\*

\* 錠剤の硬度は、すべての圧縮力でスタンダード圧縮でんぶんの硬度よりも著しく高いことが明らかである。上記でんぶんの高い結合能力を直ちに生じるこの事実は、打錠工程で著しい利点を生じるより低い圧縮力で同様な硬度を有する錠剤の製造を可能にする。

【0047】

表	4						
		崩壊時間 (分)					
圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30	
処理されたホワイトメイズ <sup>*</sup>	1.8	3.8	5.9	6.6	7.1	7.1	
処理された高アミロース <sup>**</sup>	1.5	3.5	5	6	6.5	7	
でんぶん1500 <sup>TM</sup>	10.7	15	25	30	崩壊せず <sup>†</sup>	崩壊せず <sup>†</sup>	
(Colorcon) <sup>***</sup>							

- \* 例1に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん  
 \*\* 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん

\*\*\* Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん1500<sup>TM</sup> スタンダード

表4から、例1に示した処理によって製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶんの直接圧縮によって得られた崩壊時間と例2に示した処理によって製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶんの直接圧縮によって得られた崩壊時間は、すべての圧縮力※30

※でスタンダード圧縮でんぶんの時間よりも著しく小さいことが明らかである。これは上記でんぶんと共に配合された有効成分の供給に対して著しい利点を結果として生じる。

【0048】

表	5						
		脆砕性 (%)					
圧縮力 (K n)	5	10	15	20	25	30	
処理されたホワイトメイズ <sup>*</sup>	2.5	0.3	0.2	0.1	0.1	0.1	
処理された高アミロース <sup>**</sup>	0.3	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
でんぶん1500 <sup>TM</sup>	4.5	3.2	1.2	0.8	0.7	-	
(Colorcon) <sup>***</sup>							

- \* 例1に示したように製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん  
 \*\* 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん

\*\*\* Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん1500<sup>TM</sup> スタンダード

表5から、これらにより一層良好な崩壊時間を有している例1に示した処理によって製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶんの直接圧縮によって得られた錠剤と例2に示した処理によって製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶんの直接圧縮によって得られた錠剤は、すべての圧縮力でスタンダード圧縮でんぶんの脆砕性よりも著しく低い脆砕形態を有することが明らかである。したがって上記でんぶんを用いて得られたでんぶんの取扱い及び加工処理はより容

易で、かつ安全である。

【0049】結果として、結合剤かつ崩壊剤として例1及び2によって製造された、自由に流動しうる直接圧縮でんぶんを用いて得られた錠剤は、比較的低い圧縮力での高い硬度によって特徴づけられる。一方、これは水性媒体中で極めて高速で崩壊する能力もあり、更に低い脆砕形態を示す。

〔例3b〕この例に於て、錠剤の異なる配合物を用いて例3aと同様と実験を再び行う。錠剤をでんぶん9.9、



13

25%、ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur. I I I (Tramedio) 0.5%及び二酸化ケイ素(Aerosil 200-Degussa) 0.25%を用いて製造する。錠剤の硬度及び寸法を Erweka TBH30MD 錠剤-テストユニットで測定する。錠剤の崩壊時間を水中で37℃で Pharma Test PTZ-Eで測定する。脆砕性を Pharma Test PTF-E脆砕器で測定す\*

表

圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30
処理されたホワイトメイズ	0.5	2.4	4.2	5.5	6.2	6.6
処理された高アミロース**	1.9	4.4	6.9	8.8	10.3	-
でんぶん1500 <sup>†</sup>	-	0.7	1.2	1.9	2.3	2.5
(Colorcon) <sup>***</sup>						

\* 例1に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん

\*\* 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん

\*\*\* Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん1500<sup>†</sup>スタンダード

【0051】

表

7  
崩壊時間(分)

圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30
処理されたホワイトメイズ	1.5	4	6	7.5	8	9
処理された高アミロース**	2	3	-	5	-	6.5
でんぶん1500 <sup>†</sup>	-	17	25	-	30	40
(Colorcon) <sup>***</sup>						

\* 例1に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん

\*\* 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん

\*\*\* Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん1500<sup>†</sup>スタンダード

【0052】

表

8  
脆砕性(%)

圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30
処理されたホワイトメイズ	1.58	0.17	0.09	0.06	0.06	0.06
処理された高アミロース	0.19	0.08	0.04	0.06	0.02	0.04
でんぶん1500 <sup>†</sup>	-	2.73	1.07	0.55	0.4	0.28
(Colorcon) <sup>***</sup>						

\* 例1に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん

\*\* 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん

\*\*\* Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん1500<sup>†</sup>スタンダード

この例は、例3aと比較して、配合物を最大限に利用した場合、引張強さに関する実験に於ける増加は、直接圧縮でんぶんを用いるの方がスタンダード直接圧縮でんぶんを用いるよりも一層良好であることを示す。

〔例4〕この例中に、湿式顆粒による錠剤の製造に使用した場合、例1に記載した様に得られた自由に流動する直接圧縮ホワイトメイズでんぶん粉末の挙動を示す。でんぶんの顆粒化を、Collette GRAL 75高剪断ミキサー中で行う。でんぶん16kgを10分間水3kgで顆粒化

\* する。すべてのテストを欧州薬局方第3版に記載された処理に従って行う。引張強さ(TS)を式 $TS = 2 \cdot H / \pi \cdot D \cdot T$  (式中Hは錠剤の硬度、Dは直径及びTは厚さである)に従って硬度から算出する。その結果を表6〜8にまとめて示す。

【0050】

6  
引張強さ(N/mm<sup>2</sup>)

圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30
処理されたホワイトメイズ	0.5	2.4	4.2	5.5	6.2	6.6
処理された高アミロース**	1.9	4.4	6.9	8.8	10.3	-
でんぶん1500 <sup>†</sup>	-	0.7	1.2	1.9	2.3	2.5
(Colorcon) <sup>***</sup>						

\* 例1に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん

\*\* 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん

\*\*\* Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん1500<sup>†</sup>スタンダード

7  
崩壊時間(分)

圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30
処理されたホワイトメイズ	1.5	4	6	7.5	8	9
処理された高アミロース**	2	3	-	5	-	6.5
でんぶん1500 <sup>†</sup>	-	17	25	-	30	40
(Colorcon) <sup>***</sup>						

\* 例1に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん

\*\* 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん

\*\*\* Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん1500<sup>†</sup>スタンダード

8  
脆砕性(%)

圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30
処理されたホワイトメイズ	1.58	0.17	0.09	0.06	0.06	0.06
処理された高アミロース	0.19	0.08	0.04	0.06	0.02	0.04
でんぶん1500 <sup>†</sup>	-	2.73	1.07	0.55	0.4	0.28
(Colorcon) <sup>***</sup>						

\* 例1に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん

\*\* 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん

\*\*\* Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん1500<sup>†</sup>スタンダード

する。顆粒を流動床乾燥器中で10%含水率に乾燥する。錠剤を顆粒化されたでんぶん99.25%、ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur. I I I (Tramedio) 0.5%及び二酸化ケイ素(Aerosil 200-Degussa) 0.25%を用いて製造する。顆粒化されたでんぶんを15分間、低剪断ドラムミキサー中で12rpmで二酸化ケイ素と混合する。ステアリン酸マグネシウムを混合物に加え、3分間12rpmで混合する。すべての打錠作業を、トリプルパンチ回転 Korsch 打錠機で40rpmの速度で行い、

重量 350 mg の  $1\text{ cm}^2$  平面錠剤を生じる。錠剤の硬度及び寸法を Erweka TBH 30 MD 錠剤-テストユニットで測定する。錠剤の崩壊時間を水中で 37℃ で Pharma Test PTZ-E で測定する。脆砕性を Pharma Test PTF-E 脆砕器で測定する。すべてのテストを欧州薬局方第 3 版に\*

表

圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30
引張強さ ( $\text{N}/\text{mm}^2$ )	0.45	2.2	4	5.5	6	6.5
崩壊時間 (分)	0.5	2	2.5	3.6	4.2	5.2
脆砕性 (%)	2	0.22	0.17	0.17	0.12	0.1

この結果は、湿式顆粒化後に得られた錠剤の引張強さが、例 3 中に示されている様に直接圧縮によって得られた錠剤の引張強さに極めて類似することを示している。これは湿式顆粒化による錠剤の製造に対して、本発明に示した直接圧縮でんぶんの適性を証明する。

〔例 5〕この例中に、直接圧縮によるアスピリン (Merk U S P) 錠の製造に使用する場合、通常の圧縮でんぶん比して例 1 に示した様に得られた自由に流動する直接圧縮ホワイトメイズでんぶん粉末の利点を示す。錠剤を、19.3% でんぶん、8.0% アスピリン、0.5% ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur. I I I (Tramedio) 及び 0.25% 二酸化ケイ素 (Aerosil 200 Degussa) を用いて製造する。でんぶんとアスピリンを 0.8 mm ふるい分けし、低剪断ドラムミキサー中で 15 分間 12 rpm

表 10

圧縮力 (kN)	15	20	25	30
引張強さ ( $\text{N}/\text{mm}^2$ )				
アスピリン+処理された ホワイトメイズ <sup>a</sup>	1.25	1.5	1.6	1.65
アスピリン+でんぶん 1500 <sup>TM</sup> (Colorcon) <sup>TM</sup>	0.7	0.8	0.9	0.95
崩壊時間 (分)				
アスピリン+処理された ホワイトメイズ <sup>a</sup>	1.25	2	2.9	3
アスピリン+でんぶん 1500 <sup>TM</sup> (Colorcon) <sup>TM</sup>	7	10	11	12.5
脆砕性 (%)				
アスピリン+処理された ホワイトメイズ <sup>a</sup>	0.8	0.62	0.55	0.52
アスピリン+でんぶん 1500 <sup>TM</sup> (Colorcon) <sup>TM</sup>	1.75	1.4	1.2	1.25

\* 例 1 に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん

<sup>TM</sup> Colorcon Company からの (高) 含水でんぶん 1500<sup>TM</sup> スタンダード

表 10 から、結合剤-崩壊剤として例 1 中に示した処理に従って製造された、自由に流動するホワイトメイズでんぶんとアスピリンの直接圧縮によって得られた錠剤の硬度 (引張強さによって直ちに示される) が、すべての圧縮力でスタンダード圧縮でんぶんの高度よりも著しく高いことが明らかである。上記でんぶんの高い結合能力に直接的に起因するこの事実から、より低い圧縮力で、

\* 記載された処理に従って行う。引張強さ (TS) を式  $T S = 2 \cdot H / \Pi \cdot D \cdot T$  (式中 H は錠剤の硬度、D は直径及び T は厚さである) に従って硬度から算出する。その結果を表 9 にまとめて示す。

【0053】

9

※ m で二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムと共に混合する。すべての打錠作業を、トリプルパンチ回転 Korsch 打錠機で 40 rpm の速度で行い、重量 450 mg の  $1\text{ cm}^2$  平面錠剤を生じる。錠剤の硬度及び寸法を Pharma Test PTB-31 錠剤-テスト装置で測定する。錠剤の崩壊時間を水中で 37℃ で Pharma Test PTZ-E で測定する。脆砕性を Pharma Test PTF-E 脆砕器で測定する。すべてのテストを欧州薬局方第 3 版に記載された処理に従って行う。引張強さ (TS) を式  $T S = 2 \cdot H / \Pi \cdot D \cdot T$  (式中 H は錠剤の硬度、D は直径及び T は厚さである) に従って高度から算出する。その結果を表 10 にまとめて示す。

【0054】

同様な硬度の錠剤を製造することができ、その結果として打錠処理の間に顕著な利点を生じることが明白である。

【0055】また崩壊時間が 4~5 倍より小さい範囲中にあり、このように配合されたアスピリンの放出に著しい利点を生じることが明らかに証明される。結合剤-崩壊剤として例 1 に示した方法に従って製造された自由に

流動するホワイトメイズでんぷんと共にアスピリンを配合する他の利点は、著しくより低い脆砕性を回復し、錠剤のより簡単でかつ安全な取扱い及び加工処理を生じることである。

【0056】結論として、結合剤-崩壊剤として例1に従って製造された、自由に流動する直接圧縮でんぷんを用いる直接圧縮によって、錠剤中に有効成分、たとえばアスピリンを配合することが、比較的より低い圧縮力であり高い硬度、より低い崩壊時間及びより低い脆砕性特徴を生じるといえる。

【例6】この例中に、直接圧縮によってイブプロフェン(ibuprofen) (Knoll)錠剤を製造するのに使用する場合、例1に示した様に得られた、自由に流動する直接圧縮ホワイトメイズでんぷん粉末の挙動を示す。錠剤をでんぷん5.9、2.5%、イブプロフェン4.0%、ステアリン酸マグネシウムPh. Eur. I 11 (Tramedico) 0.5%及び二酸化ケイ素(Aerosil 200-Begussa) 0.25%を用いて\*

表 11

圧縮力 (kN)	5
引張強さ (N/mm <sup>2</sup> )	0.45
崩壊時間 (分)	1.1
脆砕性 (%)	2.4

【例7】この例中に、直接圧縮によってパラセタモール(paracetamol) (Merck USP) 錠剤を製造するのに使用する場合、例1に示した様に得られた自由に流動する直接圧縮ホワイトメイズでんぷん粉末の挙動を示す。錠剤を、でんぷん5.9、2.5%、パラセタモール4.0%、ステアリン酸マグネシウムPh. Eur. I 11 (Tramedico) 0.5%及び二酸化ケイ素(Aerosil 200-Begussa) 0.25%を用いて製造する。でんぷんを0.8mmふるいでふるい分けし、低い剪断ドラムミキサー中で12rpmで15分間二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムと混合する。すべての打錠を40rpmの速度でトリプルパンチ回転 Korsch 打錠機で行い、重量450mgの1※

表

圧縮力 (kN)	5
引張強さ (N/mm <sup>2</sup> )	-
崩壊時間 (分)	0.85
脆砕性 (%)	-

【例8】この例中に、直接圧縮によってアスコルビン酸(Merck USP) 錠剤を製造するのに使用する場合、例1に示した様に得られた、自由に流動する直接圧縮ホワイトメイズでんぷん粉末の挙動を示す。錠剤をでんぷん5.9、2.5%、アスコルビン酸4.0%、ステアリン酸マグネシウムPh. Eur. I 11 (Tramedico) 0.5%及び二酸化ケイ素(Aerosil 200-Begussa) 0.25%を用いて製造する。でんぷんを0.8mmふるいでふるい分けし、低い剪断ドラムミキサー中で12rpmで15分間二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムと混合する。すべての打錠を40rpmの速度でトリプルパンチ回転 Korsch

\*で製造する。でんぷんを0.8mmふるいでふるい分けし、低い剪断ドラムミキサー中で12rpmで15分間二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムと混合する。すべての打錠を40rpmの速度でトリプルパンチ回転 Korsch 打錠機で行い、重量450mgの1cm<sup>2</sup>の平らな表面の錠剤を生じる。錠剤の硬度及び寸法を、Erweka TBH 30 MD錠剤テストユニットで測定する。錠剤の崩壊時間を水中で37℃でPharma Test PTZ-Eで測定する。脆砕性をPharma Test PTF-E 脆砕器で測定する。すべてのテストを欧州薬局方第3版に記載された処理に従って行う。引張強さ(TS)を式TS=2. H./Π. D. T (式中Hは錠剤の硬度、Dは直径、Tは厚さである)に従って硬度から算出する。例1に示した様に製造された、自由に流動するホワイトメイズでんぷんと共に配合されたイブプロフェン4.0%を含有する錠剤の性質を、表11中にまとめて示す。

【0057】

10	15	20	25	30
1.25	1.6	1.75	1.7	1.7
3.8	-	4.9	-	6.1
0.9	0.7	0.8	0.8	0.8

※cm<sup>2</sup>の平らな表面の錠剤を生じる。錠剤の硬度及び寸法を、Erweka TBH 30 MD錠剤テストユニットで測定する。錠剤の崩壊時間を水中で37℃でPharma Test PTZ-Eで測定する。脆砕性をPharma Test PTF-E 脆砕器で測定する。すべてのテストを欧州薬局方第3版に記載された処理に従って行う。引張強さ(TS)を式TS=2. H./Π. D. T (式中Hは錠剤の硬度、Dは直径、Tは厚さである)に従って硬度から算出する。例1に示した様に製造された、自由に流動するホワイトメイズでんぷんと共に配合されたパラセタモール4.0%を含有する錠剤の性質を、表12中にまとめて示す。

【0058】

10	15	20	25	30
0.6	1.2	1.6	1.9	2.1
1.2	-	2.1	-	2.9
2	0.76	0.48	0.38	0.32

h 打錠機で行い、重量450mgの1cm<sup>2</sup>の平らな表面の錠剤を生じる。錠剤の硬度及び寸法を、Erweka TBH MD 錠剤テストユニットで測定する。錠剤の崩壊時間を水中で37℃でPharma Test PTZ-Eで測定する。脆砕性をPharma Test PTF-E 脆砕器で測定する。すべてのテストを欧州薬局方第3版に記載された処理に従って行う。引張強さ(TS)を式TS=2. H./Π. D. T (式中Hは錠剤の硬度、Dは直径、Tは厚さである)に従って硬度から算出する。例1に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぷんと共に配合されたアスコルビン酸4.0%を含有する錠剤の性質を、表13中

にまとめて示す。

\* \* 【0059】

表

13

圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30
引張強さ (N/mm <sup>2</sup> )	-	0.5	1.3	1.8	2.2	2.5
崩壊時間 (分)	0.75	1.5	-	3.8	-	5.6
脆砕性 (%)	-	-	-	-	0.34	-

【図面の簡単な説明】

※たホワイトメイズでんぶんを示す。

【図1】図1は、61℃で処理された部分的に膨潤されたホワイトメイズでんぶんを示す。

【図4】図4は、天然のホワイトメイズでんぶんを示す。

【図2】図2は、62℃で処理された部分的に膨潤されたホワイトメイズでんぶんを示す。

【図5】図5は、処理された、そして噴霧乾燥されたホワイトメイズでんぶんを示す。

【図3】図3は、63℃で処理された部分的に膨潤され※

【図1】



【図2】



【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(72)発明者 デイルク・ライムント・プロボースト  
ベルギー国、1800 ヴイルボールド、クサ  
ビール・ブイスセットストラート、39

(72)発明者 エルギー・ヴァン・ボゲルト  
ベルギー国、28800ボルネム、ニューウス  
トラート、17、ブス、2